고등급 전립선암에서의 근치적 전립선 절제술 시행 후 병리학적 등급 하향의 발생률과 치료 성적

성균관대학교 삼성서울병원 비뇨기과

나준필 · 유재호 · 김태현 · 강민용 · 성현환 · 전황균 · 정병창 · 서성일 · 이현무 · 최한용 · 전성수

Incidence of Pathological Downgrading and Treatment Outcome After Radical Prostatectomy in Patients With Biopsy Confirmed High Gleason Score Prostate Cancer

Jun Phil Na, Jae Ho Yoo, Tae Heon Kim, Min Yong Kang, Hyun Hwan Sung, Hwang Gyun Jeon, Byong Chang Jeong, Seong Il Seo, Hyun Moo Lee, Han Yong Choi, Seong Soo Jeon

Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: High Gleason score (8 to 10) is a poor prognostic factor regardless of treatment. Pathological downgrading sometimes occurs in high grade prostate cancer. The aim of this study is to evaluate treatment outcomes in patients with high grade prostate cancer on biopsy who were pathological downgrading after radical prostatectomy (RP). The impact on outcomes according to changes in the Gleason score after RP was evaluated.

Materials and Methods: Of 3,236 men who underwent RP between September 1995 and December 2014, 541 patients with biopsy Gleason score 8 to 10 were retrospectively reviewed. We analyzed incidence and biochemical recurrence (BCR) free probability in this downgraded group according to the Gleason grade of cancer in the RP specimen.

Results: Of 541 patients had a prostate biopsy Gleason score of 8 to 10. Two hundred ten patients showed pathological downgrading after RP (38.8%). Five-year BCR-free probability of patients who had Gleason score of 7 or less after RP was 46.8%. However, 5-year BCR-free probability of patients who remained Gleason scores 8 to 10 after RP was 28.5%. There was a significantly higher BCR-free probability in pathological downgrading group ($p < 0.001$). On multivariate analysis, biopsy Gleason 8, lower PSA, clinical T2 stage was a significant predictor of downgrading.

Conclusions: In this study, 38.8% of patients with high grade prostate cancer had a Gleason score of 7 or less in the RP specimen. Downgraded prostate cancer had more favorable treatment outcome. Serum PSA, clinical stage and biopsy Gleason score were the predictive factors for pathological downgrading. (Korean J Urol Oncol 2017;15:79-84)

Key Words: Prostate cancer · Gleason score · High grade · Downgrading

Received July 19, 2017, Revised August 4, 2017,

Accepted August 7, 2017

Corresponding Author: Seong Soo Jeon

Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

E-mail: Seongsoo.jeon@samsung.com

Tel: +82-2-3410-3555, Fax: +82-2-3410-6992

서론

전립선암은 미국에서 가장 많이 진단되는 남성암으로 평균 수명의 증가, 식습관의 서구화, 선별검사로 혈중 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 검사가 널리 사용되

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2017 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

며 한국에서도 급속도로 증가하고 있는 종양이다.¹² 전립선 조직검사 시 글리슨 점수(Gleason score) 8점 이상 혹은 임상적 병기 T2c 이상 혹은 PSA 20 ng/mL 이상의 전립선암이 고위험 전립선암의 정의로 널리 이용되고 있다.³ 최근에 유럽비뇨기과학회(European Association of Urology), 미국암학회(National Comprehensive Cancer Network)에서는 임상적 병기 T3 이상을 포함하여 글리슨 점수 8점 이상 혹은 PSA 20 ng/mL 이상으로 분류하기도 한다.^{4,5}

고위험 전립선암에 대한 치료에는 근치적 전립선 절제술, 방사선 치료, 호르몬 치료 등이 시행되고 있으나 아직까지 명확한 치료 방법이 알려져 있지 않으며 충분한 치료에도 불구하고 불량한 예후를 보이는 것으로 보고되고 있다.⁶⁻⁸ 하지만 최근 여러 연구에서 고위험 전립선암에 있어서 근치적 전립선 절제술의 성공적 치료 성적이 보고되고 있다. 수술적 치료는 전립선을 절제함으로써 잠재적 전이의 위험성을 낮추고 정확한 병리학적 결과를 알 수 있다는 이점이 있다.^{9,10}

전립선암의 치료 및 예후를 결정하는데 있어서 전립선 조직검사 시 글리슨 점수, 임상적 병기, PSA 등의 여러 가지 요인들이 고려되고 있다. 이중 전립선 조직검사 시 글리슨 점수가 환자 예후를 예측하는데 중요한 인자로 알려져 있다.¹¹ 하지만 수술 전 전립선 조직검사 글리슨 점수가 근치적 전립선 절제술 후 때때로 병리학적 등급 상향(pathological upgrading) 혹은 병리학적 등급 하향(pathological downgrading)을 보일 수 있다. 여러 연구에 따르면 29%-56%에서 수술 후 병리학적 등급 하향의 결과를 보여준다. 이러한 이유로 예후를 예측하는데 있어 전립선 조직검사 시 글리슨 점수보다는 수술 후 글리슨 점수가 더 유용한 인자로 생각되고 있다. 또한 고위험 전립선암에서 수술 후 병리학적 등급 하향된 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 더 좋은 치료 성적을 보이고 있다.¹²⁻¹⁵

이 연구는 수술 전 전립선 조직검사 시 글리슨 점수 8점 이상인 고등급 전립선암으로 진단된 환자 중 근치적 전립선 절제술 후 글리슨 점수의 병리학적 등급 하향(pathological downgrading)을 보인 환자들의 생화학적 무재발 생존(biochemical recurrence free probability)을 분석하고 병리학적 등급 하향에 영향을 미치는 요인에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 단일기관에서 1995년부터 2014년까지 전립선암으로 진단되어 근치적 전립선 절제술을 시행 받은 3,246명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 수술 전 보조적인 호

르몬 치료 혹은 방사선 치료를 받지 않고 전립선 조직검사로 확인된 글리슨 점수 8점에서 10점까지의 환자를 대상으로 하였다. 수술 전 전립선 조직검사는 경직장 초음파 유도하에 시행되었고 경직장 전립선 조직검사와 근치적 전립선 절제술 후 검체에 대한 조직학적 분석은 삼성서울병원 비뇨기과 병리 전문의가 시행하였다. 타원에서 시행된 조직검사에 대해서도 한 명의 삼성서울병원 비뇨기과 병리 전문의가 재판독을 시행하였다. 근치적 전립선 절제술은 총 6명의 비뇨기과 전문의에 의해 시행되었으며 개복, 복강경, 로봇 등의 접근법으로 시행되었다.

수술 전 인자로 환자 나이, PSA 수치, 임상적 T 병기, 조직검사의 글리슨 점수, 양성 검체 수, 전립선 크기를 확인하였다. 임상적 병기 및 병리학적 병기는 2009년 TNM classification, 7판을 기준으로 하였다. 수술 전 임상적 병기 판단을 위하여 전립선 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)과 뼈 스캔 검사를 시행하였다. 병리학적 등급 하향(downgrading)은 경직장 전립선 조직검사서 글리슨 점수 8점 이상인 환자에서 근치적 전립선 절제술 후 글리슨 점수 7점 이하로 감소된 것으로 정의하였다. 추적 관찰은 수술 후 1달째 처음 시행하였으며, 수술 후 2년까지는 3개월 간격으로, 이후 3년 동안 6개월 간격으로, 이후에는 매년 혈청 PSA를 측정하였다. 임상적으로 재발이나 전이 등이 의심되는 경우에는 추가적으로 전립선 MRI와 복부-골반 컴퓨터 단층촬영(computed tomography)을 시행하였다. 생화학적 재발은 수술 후 PSA 수치가 최저점으로 내려간 후 0.2 ng/mL 이상으로 2회 연속으로 확인된 경우로 정의하였다. 또한 수술 후 3개월 내 2차 치료를 시행 받은 경우에도 생화학적 재발로 간주하였다.¹⁶ 연속 변수는 평균값±표준편차로 나타내었고 범주형 변수는 절대값과 백분율을 사용하여 나타내었다. 전체 환자의 생화학적 무재발 생존율과 병리학적 등급 하향에 따른 생화학적 무재발 생존율에 대한 비교는 카플란-마이어 생존분석을 통하여 분석하였다. 임상적 병기, 전립선 조직검사 시 글리슨 점수, 혈청 PSA, 총 생검의 개수, 양성 생검의 개수 및 비율과 병리학적 등급 하향과의 연관관계를 분석하기 위하여 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. p값이 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 통계 분석 프로그램은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

전립선 조직검사 시 글리슨 점수 8점 이상의 환자는 541명이었으며 전체 환자 중 16.7%였다. 전체 환자의 나이 평

균값은 65.35 ± 7.2 세였으며 PSA 평균값은 13.28 ± 12.9 ng/mL였다. 전립선 조직검사 8점인 환자는 344명(63.6%), 9점인 환자는 172명(31.8%), 10점인 환자는 25명(4.6%)이었다(Table 1). 총 541명의 환자 중 병리학적 등급 하향된 환자는 245명으로 45%였으며, 이들 중 글리슨 점수 7점 이하로 병리학적 등급 하향된 환자는 210명으로 38.8%였다. 수술 전 글리슨 점수 8점인 환자가 수술 후 7점 이하로 병리학적 등급 하향된 환자는 344명 중 166명으로 48%에 해당되었으나 글리슨 9점 이상의 환자에서 병리학적 등급 하향은 197명 중 44명으로 22%에 해당되었다. 수술 전 글리슨 8점이 병리학적 등급 하향이 가장 많이 되었던 글리슨 점수는 4+3이었으며 등급 하향된 210명 중 120명(57%)에서 관찰되었다. 수술 후 글리슨 6점 이하로 등급하향을 보인 환자는 2명(1%)이었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of patient with biopsy Gleason score 8 to 10

Characteristic	Value
Age (yr)	65.35 ± 7.16
Prostate-specific antigen (ng/mL)	13.28 ± 12.93
Clinical stage	
≤T1	23
T2	206
T3a	192
T3b	120
T4	0
Biopsy Gleason score	
8	344
9	172
10	25
No. of positive cores	4.78
Prostate size (mL)	31.33 ± 12.96

Values are presented as mean±standard deviation or number.

Table 2. Final Gleason score by biopsy Gleason and clinical stage

	No. of patients	Final Gleason score			
		6 or less	3+4	4+3	8-10
Biopsy Gleason score					
8	344	1 (0.3)	71 (21)	94 (27)	178 (52)
9	172	1 (0.3)	17 (10)	25 (15)	129 (75)
10	25	0 (0)	0 (0)	1 (4)	24 (96)
Clinical stage					
cT1	23	0 (0)	4 (17)	1 (4)	18 (78)
cT2	206	2 (1)	53 (26)	53 (26)	98 (47)
cT3	312	0 (0)	31 (10)	66 (21)	215 (69)
Total	541	2 (0.4)	88 (16)	120 (22)	331 (61)

Values are presented as number (%).

병리학적 등급 하향을 보인 환자의 5년 생화학적 무재발 생존율은 35.4%였다(Fig. 1). 병리학적 등급 하향을 보이지 않은 군에서 5년 생화학적 무재발 생존율은 28.5%인 반면

Fig. 1. Biochemical recurrence free probability with biopsy Gleason score 8 to 10.

Fig. 2. Biochemical recurrence free probability with biopsy Gleason score (GS) 8 to 10 and those downgraded pathological GS 7 or less.

글리슨 점수 7점 이하로 병리학적 등급 하향을 보인 군에서 5년 생화학적 무재발 생존율은 46.8%였다(Fig. 2). 병리학적 등급 하향된 군에서 유의하게 높은 생화학적 무재발 생존율을 보였다($p<0.001$).

수술 후 병리학적 등급 하향에 영향을 미치는 인자를 예측하기 위한 단변량 분석에서 임상적 병기($p<0.001$), 전립선 생검 시 글리슨 점수($p<0.001$), PSA ($p<0.001$) 그리고 종양코어비율($p=0.031$)이 병리학적 등급 하향의 유의한 예측 인자로 나타났으며 다변량 분석에서는 종양코어비율($p=0.243$)을 제외한 임상적 병기($p=0.005$), 전립선 생검 시 글리슨 점수($p<0.001$), PSA ($p<0.001$)가 병리학적 등급 하향의 유의한 예측 인자로 나타났다(Table 3).

고 찰

전립선암의 치료 및 예후에 영향을 미치는 요인은 PSA, 전립선 조직검사 글리슨 점수, 임상적 병기가 있다. 이 중 글리슨 점수가 가장 유용한 예측 인자로 알려져 있다.¹⁷ 많은 연구 결과에서 8점 이상의 고등급 전립선암 환자에 있어 근치적 전립선 후 글리슨 점수 병리학적 등급 하향이 나타나는 것으로 보고되고 있다.

전립선 조직검사로 얻어지는 글리슨 점수와 근치적 전립선 절제술 후의 글리슨 점수와 차이가 발생하는 이유는 첫째, 전립선 조직검사 시 얻어지는 검체의 양은 제한적이며 전립선 전체의 글리슨 점수를 반영하지 못할 가능성이 있다. 두 번째, 글리슨 두 등급 사이의 경계선에 있을 경우 이러한 불일치가 발생할 수 있다. 세 번째, 두 개 이상의 글리슨 등급이 존재할 경우에도 이런 오류가 발생할 수 있다.¹⁸

Donohue 등¹⁹은 글리슨 점수 8점 이상인 고등급 전립선암

에 대하여 수술 후 글리슨 점수의 병리학적 등급 하향에 대하여 연구하였다. 연구 결과 수술 후 글리슨 점수 7점 이하로 등급 하향을 보인 환자는 45%로 나왔으며 모든 환자의 5년 생화학적 무재발 생존율은 51%였다. 병리학적 등급 하향을 보인 환자군은 5년 생화학적 무재발 생존율은 67%에 이르렀으며 등급 하향을 보이지 않은 환자군은 5년 생화학적 무재발 생존율은 38%로 나와 등급 하향을 보인 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비하여 더 좋은 결과를 보였다. 또한 병리학적 등급 하향에 영향을 미치는 요인으로 임상적 병기 T1c, 글리슨 점수 8점이 유의한 인자였다.

이번 연구 결과에서는 수술 전 전립선 조직검사 글리슨 점수 8점 이상인 전립선암 환자의 근치적 전립선 절제술 후 병리학적 등급 하향을 보인 환자의 발생률은 45%였으며 7점 이하로 등급 하향을 보인 환자는 38.8%였다. 또한 가장 많이 등급 하향을 보인 글리슨 점수는 4+3점이었다. 전체 환자의 5년 생화학적 무재발 생존율은 35.4%였고 병리학적 등급 하향으로 보이지 않은 군에서 5년 생화학적 무재발 생존율은 28.5%를 보인 반면 7점 이하로 등급 하향으로 보인 군의 5년 생화학적 무재발 생존율은 46.8%로 병리학적 등급 하향을 보인 환자 군에서 유의하게 높은 생화학적 무재발 생존율을 보였다($p<0.001$). 이러한 병리학적 등급 하향에 영향을 미치는 예측 인자로는 분석 결과 임상적 병기, 전립선 조직검사 시 글리슨 점수, PSA로 나왔다.

글리슨 점수는 전립선암 치료와 예후에 있어서 매우 중요한 예후 인자이다. 많은 연구를 통하여 수술 후 글리슨 점수의 등급 변화가 보고되고 있으며 이로 인하여 전립선암 환자 치료 방법 및 예후에 영향을 미치고 있다. 그러므로 고등급 전립선암에 있어서 환자 예후 예측에 수술 후 글리슨 점수가 고려되어야 하며 전이가 없는 고등급 전립선암 환자의 치료 방법 결정 시 이러한 수술 후 병리학적 등급

Table 3. Univariate and multivariate analysis of predictive factors for biopsy Gleason score (GS) 8-10 downgrading to pathological Gleason 7 or less

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Clinical stage						
T3 vs. T2	0.51	0.36-0.73	<0.001	0.56	0.37-0.84	0.005
Biopsy GS						
9 or 10 vs. 8	0.31	0.21-0.45	<0.001	0.32	0.20-0.50	<0.001
PSA	0.95	0.93-0.97	<0.001	0.96	0.94-0.98	0.002
Total No. of cores	1.04	0.95-1.14	0.418	1.03	0.93-1.15	0.554
No. of positive cores	0.96	0.92-1.07	0.888	1.04	0.94-1.01	0.411
% of cancer core	0.99	0.98-0.99	0.031	0.99	0.98-1.01	0.243

OR: odds ratio, CI: confidence interval, PSA: prostate-specific antigen.

하향을 고려하여 좀 더 적극적인 수술적 치료가 필요할 것으로 생각한다.

이번 연구는 단일기관에서 시행되었고 후향적 연구라는 제한점을 가지고 있다. 이전까지 고등급 전립선암 환자에 있어 치료의 결정 및 그에 따른 예후에 대한 연구는 활발하게 진행되었지만 수술 후 병리학적 등급 하향이 미치는 영향에 대한 연구는 부족하였다. 이 연구는 고등급 전립선암에 있어 근치적 전립선 절제술 후 병리학적 등급 하향이 환자 예후에 미치는 영향과 등급 하향의 예측 인자에 대하여 연구를 진행했다는 점에 의의가 있다.

앞서 언급한 바와 같이 전립선 조직검사 시 글리슨 점수 8점 이상 혹은 임상적 병기 T2c 혹은 PSA 20 ng/mL 이상인 경우를 고위험군 전립선암이라고 대부분 정의한다. 이번 연구에서는 삼성서울병원에서 근치적 전립선 절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 수술 전 글리슨 점수 8점인 환자만을 고등급 전립선암으로 정의하여 연구를 진행하였다. 고위험 전립선암에 대하여 글리슨 점수 외 다른 요인들과의 연관성 및 예후에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

전립선 조직검사로 진단된 글리슨 점수 8점 이상의 고등급 전립선암 환자는 좋지 않은 예후를 보인다고 알려져 있다. 전립선 조직검사 글리슨 점수 8점 이상의 환자에서 수술 후 글리슨 점수 7점 이하로 병리학적 등급 하향을 보인 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 더 좋은 생화학적 무재발 생존율을 보였다.

전이가 없는 고등급 국소 전립선암에서 낮은 임상적 병기, 전립선 조직검사 시 글리슨 점수 8점, 낮은 PSA인 환자의 경우 수술 후 병리학적 등급 하향으로 인한 더 좋은 치료 결과와 예후의 가능성을 고려하여 적극적인 수술적 치료가 필요할 것으로 생각한다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자(들)은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS.

- Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46:109-23
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74
4. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71
5. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:1081-7
6. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, Briganti A, Heidenreich A, Freedland SJ, et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012;61:1096-106
7. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2011;35:565-79
8. Montie JE. Initial therapy with radical prostatectomy for high risk localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176(6 Pt 2):S27-9
9. Ingels A, de la Taille A, Ploussard G. Radical prostatectomy as primary treatment of high-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2012;13:179-86
10. Kim JH, Hong SH. Surgical outcomes of high risk prostate cancer. *Korean J Urol Oncol* 2014;12:101-5
11. Oefelein MG, Grayhack JT, McVary KT. Survival after radical retropubic prostatectomy of men with clinically localized high grade carcinoma of the prostate. *Cancer* 1995;76:2535-42
12. Narain V, Bianco FJ Jr, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP Jr. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival? *Prostate* 2001;49:185-90
13. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001;166:104-9
14. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-65
15. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1019-24
16. Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, McLeod DG, Carroll PR,

- Moul JW, et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23:6556-60
17. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW Jr, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987;138:92-8
18. Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br J Urol* 1997;79: 615-7
19. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991-5